

CONDUÇÃO SOB INFLUÊNCIA DE BENZODIAZEPINAS E ANTIDEPRESSIVOS

Prescrição Médica e Abuso

Daniel COUTINHO, Duarte Nuno VIEIRA, Helena M. TEIXEIRA

RESUMO

As benzodiazepinas são fármacos maioritariamente utilizados nos distúrbios de ansiedade, dissonias, convulsões, distúrbios musculares, desintoxicação alcoólica e de outras substâncias de abuso, bem como na sedação/amnésia em procedimentos invasivos. Por seu lado, os antidepressivos apresentam como principal indicação terapêutica a depressão, podendo ser utilizados como terapêutica coadjuvante noutros distúrbios psiquiátricos. O consumo de benzodiazepinas e antidepressivos está associado a alguns problemas de saúde e segurança pública. A diminuição da atenção, da concentração, dos reflexos, da capacidade visual, da coordenação motora e do raciocínio, associados ao aumento dos tempos de reacção e à falta de consciencialização dos utilizadores para a diminuição das suas capacidades, torna estes fármacos num risco para a segurança rodoviária. Este risco pode ainda ser potenciado pelo desrespeito da prescrição médica, pelo seu consumo abusivo ou pelo consumo concomitante de álcool.

A determinação de ligações entre o consumo destes medicamentos psicoactivos e a segurança rodoviária é, contudo, um assunto ainda extremamente complexo, sendo fundamental esclarecer melhor o papel dos efeitos das benzodiazepinas e dos antidepressivos sobre a condução rodoviária. A prevenção da condução sob influência destes fármacos depende, em grande medida, do conhecimento por parte da classe médica dos riscos inerentes à sua utilização. A consciencialização da prescrição médica, bem como o fornecimento de informações claras aos doentes revela-se, assim, de extrema importância.

D.C., H.M.T., D.N.V.: Faculdade de Medicina. Universidade de Coimbra. Coimbra
H.M.T., D.N.V.: Instituto Nacional de Medicina Legal, I.P.
H.M.T.: Faculdade de Medicina. Universidade do Porto. Porto.
H.M.T., D.N.V.: Centro de Ciências Forenses. Fundação para a Ciência e a Tecnologia. Lisboa

SUMMARY

DRIVING UNDER THE INFLUENCE OF BENZODIAZEPINES AND ANTIDEPRESSANTS

Prescription and Abuse

Benzodiazepines are drugs usually used in anxiety disorders, dyssomnias, convulsions, muscle disorders, alcohol and other drugs detoxification, as well as in preoperative sedation/amnesia. Moreover, antidepressants are mainly indicated in depression and as co-therapeutic drugs in other psychiatric disorders. The use of benzodiazepines and antidepressants is associated with some health and public safety problems. Decreased of attention, concentration, reflexes, visual capacity, motor coordination and reasoning, associated with increased reaction time and lack of awareness of driving impairment among these drug users, contributes to the increased risk on traffic safety linked with these drugs.

© 2011 CELOM

This risk may further increase with non-compliance of medical prescription, drug abuse or concomitant use of alcohol.

The relationship between the use of psychoactive drugs and road traffic safety is, however, an extremely complex subject and has a primordial importance in the clarification of the role of benzodiazepine and antidepressant effects on driving skills. The prevention of driving under the influence of these drugs depends on the awareness, among doctors, of the risks associated with their use. Thus, the consciousness of medical prescription, as well as providing clear information to patients is extremely important.

INTRODUÇÃO

Existem inúmeros medicamentos psicoactivos, bastante utilizados em determinados tratamentos, que podem ser considerados como potenciais drogas de abuso, devido aos seus efeitos tóxicos e à sua capacidade de provocar dependência. Entre as diversas classes de medicamentos psicoactivos estão dois dos medicamentos abordados neste trabalho, as benzodiazepinas e os antidepressivos^{1,2}. A determinação de ligações entre o consumo destes medicamentos psicoactivos, a diminuição das capacidades do condutor e os acidentes de viação é um assunto extremamente complexo e, simultaneamente, uma área de investigação em rápida evolução.

O principal objectivo deste trabalho é o de proceder a uma revisão da literatura respeitante aos efeitos que as benzodiazepinas e os antidepressivos exercem a nível da condução rodoviária, baseado em estudos experimentais e epidemiológicos, procurando, ainda, enfatizar a extrema necessidade de consciencialização por parte da classe médica dos riscos eminentes à sua utilização. Foi consultada a base de dados *pubmed*, com o cruzamento simultâneo das palavras-chave descritas neste trabalho e, dos artigos encontrados (260), foram apenas citados os considerados relevantes para a presente análise de revisão. Os estudos foram divididos em estudos experimentais e epidemiológicos, uma vez que os primeiros englobaram estudos em indivíduos voluntários saudáveis (aos quais foram administradas as substâncias em estudo) e com patologias (já com prescrição médica com as substâncias em estudo), os quais foram submetidos a estudos de condução real, de condução em simuladores e testes psicomotores. Os artigos de revisão relacionados com os estudos epidemiológicos descreveram dois aspectos diferentes, a prevalência do consumo deste tipo de substâncias (numa população aleatória de condutores, em condutores suspeitos de conduzir sob o efeito de substâncias e em condutores vítimas mortais de acidentes de viação) e o risco de colisão quando associado a este tipo de substâncias.

O CONSUMO DE BENZODIAZEPINAS

Relativamente ao consumo internacional de benzodiazepinas, as suas taxas de prescrição médica nos Estados Unidos da América (EUA), durante o ano de 2008, vieram confirmar a tendência de aumento que se vinha a verificar em anos anteriores³.

No território europeu, entre 2000 e 2005, verificou-se uma estabilização do consumo de benzodiazepinas⁴, sendo que Portugal apresentou um dos maiores níveis de utilização de benzodiazepinas a nível europeu^{4,5}.

Em Portugal Continental, entre 1995 e 2003, a utilização de benzodiazepinas aumentou 21,7% no Sistema Nacional de Saúde (SNS). No entanto, desde 2002 que se começou a verificar uma ligeira tendência decrescente^{5,6}, o que vem ao encontro da tendência europeia de estabilização de consumos. A proporção da utilização de benzodiazepinas ansiolíticas e hipnóticas foi de 5,5:1 em 2003. As benzodiazepinas mais consumidas, no geral e dentro do subgrupo das benzodiazepinas ansiolíticas, foram o alprazolam, o lorazepam e o diazepam, representando estes três fármacos 50% do consumo de benzodiazepinas em 2003. Dentro do subgrupo das benzodiazepinas hipnóticas, o estazolam foi, em 2003, a benzodiazepina mais consumida^{5,6}. O facto da benzodiazepina de maior consumo em Portugal (alprazolam) apresentar um elevado potencial de dependência e de abuso⁷, reflecte algum desconhecimento desta realidade por parte dos clínicos portugueses.

Efectivamente, alguns estudos reflectem que o abuso de benzodiazepinas ansiolíticas aumentou consideravelmente na última década entre os adolescentes e estudantes universitários, apresentando uma prevalência de 7,8% nesta faixa etária⁸.

CONDUÇÃO SOB INFLUÊNCIA DE BENZODIAZEPINAS

Apesar das benzodiazepinas serem fármacos com uma relação risco-benefício positiva e com baixa prevalência de reacções adversas graves, as benzodiazepinas causam

dependência física e psíquica. As reacções adversas das benzodiazepinas incluem sonolência, tonturas, disfunção psicomotora e diferentes interacções medicamentosas².

Estudos Epidemiológicos

Segundo diferentes estudos⁹⁻¹¹, estima-se que a prevalência de condutores sob o efeito de benzodiazepinas esteja entre 0,7e 3,6% dos casos.

O policonsumo é cada vez mais notório entre os consumidores europeus de droga¹², surgindo o abuso de benzodiazepinas muitas vezes associado a este tipo de consumo. Um estudo sueco revelou ainda que os condutores suspeitos de conduzir sob a influência de drogas eram, na sua maioria, homens (85%) policonsumidores de drogas ilícitas (anfetaminas ou canabinóides) combinadas com diferentes tipos de benzodiazepinas ou com a prescrição de outros fármacos¹³.

Finalmente, um estudo mais próximo da realidade portuguesa, geográfica e culturalmente, revelou que a prevalência de benzodiazepinas nos condutores espanhóis mortos em acidentes de viação, desde 1991 a 2000, foi de 3,4%¹⁴. Uma vez mais, em 72,4% dos condutores espanhóis com detecção positiva de benzodiazepinas, estas estavam associadas à presença de outras substâncias, principalmente drogas ilícitas (41,3%) e álcool (33,7%), e menos frequentemente outros medicamentos (14,8%).

Como já referido, as benzodiazepinas são conhecidas por frequentemente causar sonolência, tonturas e disfunção psicomotora, sendo que estes efeitos estão relacionados com a sua dosagem¹⁵.

Um estudo recente¹⁶ sugere que as benzodiazepinas aumentam o risco de colisão, sendo que este diminui gradualmente após a cessação da terapêutica. Adicionalmente, uma meta-análise recente revelou um aumento consistente (cerca de 60%) do risco de colisão associado ao consumo de benzodiazepinas¹⁷. Trata-se de um valor particularmente preocupante, devido aos elevados consumos de benzodiazepinas na sociedade actual. Ambos os estudos anteriores vêm no seguimento da literatura existente nesta área^{15,18,19}.

Esta associação, entre o uso de benzodiazepinas e o risco de colisão, é mais evidente no caso das benzodiazepinas ansiolíticas^{15,16}. Adicionalmente, o risco de colisão é inversamente proporcional à duração da terapêutica, provavelmente devido ao fenómeno de tolerância¹⁹.

Estudos Experimentais

Diferentes testes psicomotores provaram que o consumo de benzodiazepinas afecta vários parâmetros psicomotores, como a memória ou o controlo motor⁷.

As benzodiazepinas revelaram afectar o desempenho de indivíduos (com ou sem patologia) submetidos a diferentes testes de condução simulada por computador^{17,20} e em diferentes testes de condução real^{7,9,17,19,21-23}.

Como seria expectável, estudos com benzodiazepinas ansiolíticas^{7,23} demonstraram que estas afectam, significativamente, a condução rodoviária após a sua administração diurna, a qual está indicada neste tipo de benzodiazepinas.

Contudo, diversos estudos experimentais verificaram que as benzodiazepinas hipnóticas afectam a condução no dia seguinte à sua administração nocturna, até um máximo de 17 horas^{22,24}. As benzodiazepinas hipnóticas de longa duração mostraram um comprometimento marcado da condução rodoviária. Contrariamente, as benzodiazepinas de curta duração não mostraram um comprometimento significativo da condução²⁰. Esta diferença entre benzodiazepinas com diferentes tempos de semi-vida pode explicar, em parte, esta pequena discordância com os estudos epidemiológicos.

Por outro lado, diferentes estudos revelaram a existência de uma relação entre a dosagem e a aptidão para a condução rodoviária^{22,24}.

Por fim, em alguns estudos experimentais²⁰, verificou-se que o comprometimento da condução é mais marcado nas primeiras semanas de tratamento. Após estas semanas iniciais, verifica-se o desenvolvimento de tolerância aos efeitos das benzodiazepinas sobre a condução rodoviária^{21,24}.

Em suma, todas as benzodiazepinas afectam, de alguma forma, a condução rodoviária, mas a magnitude do comprometimento da condução depende da dose administrada, da semi-vida, do tempo decorrido após a administração do fármaco e da duração da terapêutica.

O CONSUMO DE ANTIDEPRESSIVOS

Relativamente ao seu consumo mundial, os antidepressivos eram, em 2008, a oitava classe terapêutica a nível mundial, com vendas superiores a 16 mil milhões de euros, valor que se tem mantido relativamente estável desde 2004. Representam, aproximadamente, 3% do mercado farmacêutico mundial²⁵. A nível europeu, entre 2000 e 2005, verificou-se um aumento significativo do consumo de antidepressivos⁴. O comportamento do consumo nacional foi semelhante ao registado noutros países europeus⁴.

É também evidente um padrão sazonal no comportamento do consumo de antidepressivos, com picos no mês de Outubro e quebras no mês de Agosto^{26,27}. Todos estes dados mostram a existência de uma tendência crescente de utilização destes fármacos.

CONDUÇÃO SOB INFLUÊNCIA DE ANTIDEPRESSIVOS

Podemos, de um modo geral, classificar os antidepressivos em antidepressivos tricíclicos e em antidepressivos selectivos. Estes distinguem-se mais pelo seu perfil de reacções adversas e pelas diferentes propriedades farmacocinéticas, do que por quaisquer diferenças na eficácia terapêutica².

As reacções adversas associadas aos antidepressivos tricíclicos diferem, na intensidade e na frequência, de molécula para molécula. O aumento de peso, diminuição da acuidade visual, xerostomia, retenção urinária, obstipação, sedação (principalmente na fase inicial do tratamento), hipotensão postural e taquicardia reflexa estão entre algumas das reacções adversas associadas a este grupo de antidepressivos².

O perfil de reacções adversas dos antidepressivos selectivos é diferente, apresentando menores efeitos cardiovasculares e a nível do SNC. Algumas das reacções adversas mais comuns deste grupo de antidepressivos são as náuseas, a sonolência, os distúrbios do sono, a disfunção sexual e as diferentes interacções medicamentosas².

Estudos Epidemiológicos

Um recente estudo finlandês²⁸, que analisou a prevalência de diferentes substâncias nos condutores suspeitos de conduzirem sob a influência de drogas, concluiu que os antidepressivos eram, a seguir às benzodiazepinas, o grupo de medicamentos mais prevalente durante a última década.

Adicionalmente, dois estudos suecos recentes^{29,30} revelaram que a prevalência de antidepressivos entre os condutores mortos em acidentes rodoviários entre 2003 e 2007 foi de 5,3-6,6% e que a prevalência deste mesmo grupo de medicamentos, entre os condutores feridos em acidentes rodoviários no período de 2005-2007, foi de 4,9%.

Comparativamente, um estudo mais próximo da realidade portuguesa¹⁴ demonstrou que a prevalência de antidepressivos nos condutores espanhóis mortos em acidentes rodoviários, entre 1991 e 2000, foi de 0,6%.

Relativamente aos antidepressivos tricíclicos, um estudo recente³¹ detectou um aumento do risco de envolvimento em acidentes rodoviários no decorrer de uma terapêutica com antidepressivos tricíclicos, estudo este que decorre no seguimento da literatura existente na área¹⁸. Note-se, no entanto, que outros estudos semelhantes não detectaram nenhum acréscimo do risco de colisão associado ao consumo dos antidepressivos tricíclicos^{15,16}.

Dos estudos realizados, relativamente à nova geração

de antidepressivos, observa-se uma discrepância nos resultados e interpretações realizadas, uma vez que enquanto que alguns autores britânicos concluíram a não existência de qualquer acréscimo do risco de colisão associado ao consumo deste tipo de antidepressivos¹⁵, outros dois estudos mais recentes^{16,31} detectaram um ligeiro, mas significativo, aumento do risco de colisão associado ao consumo de antidepressivos selectivos.

Estudos Experimentais

Relativamente aos antidepressivos tricíclicos, vários estudos mostraram que o uso deste tipo de antidepressivos está associado a uma diminuição da *performance* psicomotora^{9,31-34}.

A administração terapêutica de antidepressivos tricíclicos afectou ainda o desempenho dos indivíduos testados (com ou sem patologia depressiva) em diferentes testes de condução simulada³⁴ ou de condução real^{9,31,32,34}. Estes resultados experimentais vêm, assim, apoiar os estudos epidemiológicos que sugerem uma associação entre o uso destes antidepressivos e o risco de colisão.

Diferentes autores^{32,35} mostraram que este comprometimento da condução rodoviária varia consoante a fase de tratamento, sendo mais proeminentes durante as primeiras administrações. Por outro lado, a posologia parece também influenciar o nível de comprometimento³⁵, dado que, os antidepressivos tricíclicos não mostraram afectar os testes de condução no dia seguinte à sua administração nocturna. Os antidepressivos tricíclicos apresentam, ainda, uma relação entre a dosagem e a aptidão para a condução rodoviária, admitindo-se que grande parte dos seus efeitos tendem a dissipar-se com a administração de doses sub-terapêuticas²⁰.

Analisando, agora, a nova geração de antidepressivos, vários autores^{9,32,34} constataram que este tipo de antidepressivos não parece afectar negativamente diversos parâmetros psicomotores relevantes para o desempenho da condução.

Efectivamente, a administração de antidepressivos selectivos não parece afectar o desempenho de voluntários saudáveis e de doentes com depressão diagnosticada nos testes de condução real^{9,32,35}. Contudo, dois estudos epidemiológicos^{16,31} detectaram um ligeiro, mas significativo, aumento do risco de colisão associado a este tipo de antidepressivos. Foi, assim, suscitada pelos autores a hipótese desta discrepância em relação à literatura disponível se dever à presença de sintomas depressivos residuais.

Apesar dos antidepressivos selectivos, quando administrados em doses terapêuticas, não influenciarem

negativamente a condução rodoviária, a sua co-administração com outros fármacos, especialmente com as benzodiazepinas, pode estar associada a um comprometimento severo da condução³⁵.

Em suma, os diferentes estudos epidemiológicos e experimentais revelaram, claramente, algumas divergências. Estas diferenças são facilmente explicadas através da comparação das *nuances* existentes entre os diferentes estudos, como é o caso das diferentes metodologias usadas. Contudo, podemos concluir que, no caso dos antidepressivos tricíclicos, os factores de risco específicos para um comprometimento da condução parecem ser a idade avançada, administração de doses elevadas, a fase inicial do tratamento e o horário de administração do fármaco. Os estudos com os novos antidepressivos sugerem que a existência de sintomas depressivos e a co-administração de outros fármacos, especialmente as benzodiazepinas, podem influenciar a prestação nos testes de condução.

ABUSO, PRESCRIÇÃO E ACONSELHAMENTO MÉDICO

Provar o abuso de medicamentos psicoactivos revela-se uma tarefa particularmente difícil. Apesar da sua utilização sem prescrição médica ser ilegal na maioria dos países, incluindo Portugal, as benzodiazepinas, uma vez que possuem propriedades psicoactivas e capacidade de provocar tolerância e dependência física e psíquica, são frequentemente utilizadas como drogas de abuso, sendo muito raramente a principal ou a única droga de abuso. Assim, aproximadamente 80% do abuso de benzodiazepinas surge associado ao policonsumo de drogas¹. Habitualmente, as benzodiazepinas de curta duração costumam ser preferidas pelos consumidores de drogas, devido à sua rapidez de acção. Diversos estudos sugerem que o alprazolam, o lorazepam e o diazepam são as benzodiazepinas mais frequentemente associadas a um abuso¹. Coincidentemente, estas três benzodiazepinas representaram 50% do consumo nacional durante o ano de 2003^{5,6}.

Apesar dos antidepressivos serem habitualmente considerados substâncias com baixo potencial de abuso, não existe consenso na comunidade científica internacional acerca do estatuto de abuso deste tipo de fármacos³⁶. Todavia, o seu abuso está habitualmente associado a doentes com distúrbios de personalidade diagnosticados ou com história prévia de dependência de álcool ou drogas ilícitas e a receber tratamento de uma síndrome depressiva³⁶.

A possibilidade de abuso destas substâncias constitui, assim, um grave risco para a segurança rodoviária. Além disso, não nos podemos esquecer dos riscos associados à automedicação, à polimedicação e à interacção destes fármacos com o consumo de álcool.

A prescrição médica assume, assim, um papel fulcral na prevenção da condução sob influência destes medicamentos psicoactivos. Os médicos devem considerar sempre a segurança rodoviária no momento da prescrição, dando, assim, primazia aos fármacos mais seguros para a patologia do doente. Os médicos devem, ainda, ser o primeiro veículo de informação, aconselhamento e apoio aos doentes que iniciem este tipo de medicação.

Nem todos os medicamentos afectam a condução do mesmo modo ou com a mesma intensidade. O *International Council on Alcohol Drugs & Traffic Safety* (ICADTS) propõe a colocação, no resumo das características do medicamento (RCM), de uma classificação do fármaco quanto à sua capacidade de comprometimento da condução, a qual seria equivalente a um determinado teor de álcool no sangue (TAS): I – efeitos negligenciáveis sobre a condução (TAS < 0,5 g/L); II – efeitos moderados sobre a condução (TAS 0,5-0,8 g/L); III – efeitos severos sobre a condução (TAS > 0,8 g/L)³⁷.

O modo como a prescrição médica de benzodiazepinas se desenrola é essencial para garantir a segurança rodoviária. Infelizmente, a prescrição crónica de benzodiazepinas é muito comum na prática clínica nacional³⁸. A *American Medical Association* (AMA) recomenda, para doentes de qualquer faixa etária, a prescrição de benzodiazepinas com a menor semi-vida possível (apropriada para a patologia em causa) e limitada a curtos períodos de tratamento. Os doentes que necessitem de benzodiazepinas de longa duração devem ser avisados da elevada possibilidade de comprometimento da condução e ser aconselhados a evitar conduzir, principalmente durante a fase inicial do tratamento (ou durante algum ajustamento do mesmo)³⁹. Considerando que, mesmo quando administradas dentro das doses terapêuticas, as benzodiazepinas são capazes de afectar a condução rodoviária^{22,24}, os médicos devem alertar os seus doentes, de uma forma explícita, para não excederem a dosagem recomendada.

As categorias do ICADTS correspondentes às

Quadro 1 - Classificação ICADTS das benzodiazepinas ansiolíticas e hipnóticas mais frequentemente prescritas. Adapt. Verster & Mets, 2009.

Ansiolíticas	Classificação ICADTS	Hipnóticas	Classificação ICADTS
Alprazolam	III	Estazolam	III
Diazepam	III	Flurazepam	III
Oxazepam	III	Triazolam	III

benzodiazepinas mais frequentemente prescritas encontram-se no Quadro 1.

A prescrição médica revela-se também essencial no caso dos antidepressivos. O aconselhamento médico dos doentes com depressão diagnosticada, no que diz respeito à segurança rodoviária, deve ser individualizado, tendo em consideração as perturbações cognitivas inerentes e deve, ainda, ter como objectivo a reabilitação social e vocacional do doente⁴⁰. No acto de prescrição médica o clínico deverá preferir sempre os antidepressivos selectivos em detrimento dos tricíclicos, estando estes reservados para indicações mais específicas.

Apesar de existir alguma evidência da inexistência de uma relação entre os antidepressivos selectivos e a capacidade de condução rodoviária, a presença de determinados factores (sintomas depressivos e co-administração de outros fármacos) pode influenciar a condução dos utilizadores deste tipo de fármacos.

Como já referido, os antidepressivos tricíclicos afectam a condução rodoviária, contudo a magnitude deste comprometimento depende de diversos factores. Nos casos com indicação para terapêutica antidepressiva tricíclica, os médicos devem aconselhar os doentes a evitar conduzir pelo menos durante a primeira semana de tratamento. Adicionalmente, os médicos devem considerar a sua administração nocturna como uma boa forma de minimizar os riscos de segurança rodoviária inerentes ao tratamento com antidepressivos tricíclicos³⁵.

O ICADTS estabeleceu, igualmente, categorias correspondentes aos antidepressivos mais frequentemente prescritos (Quadro 2).

Quadro 2 - Classificação ICADTS dos antidepressivos tricíclicos e selectivos mais frequentemente prescritos. Adaptado de Verster & Mets, 2009.

Tricíclicos	Classificação ICADTS	Selectivos	Classificação ICADTS
Amitriptilina	III	Fluoxetina	I
Imipramina	II	Paroxetina	I
Desipramina	II	Sertralina	II
Clomipramina	II	Escitalopram	II

CONCLUSÃO

As benzodiazepinas e os antidepressivos apresentam, na generalidade, uma prevalência relevante entre os condutores e condicionam um aumento do risco de colisão e um comprometimento da capacidade para conduzir. Assim sendo, facilmente se conclui que ambos os fármacos podem influenciar a condução rodoviária, apesar da grande variabilidade intra e inter-individual demonstrada nos estudos existentes na literatura.

A possibilidade de abuso destas substâncias deve ser sempre considerada, constituindo um risco adicional para a segurança rodoviária.

Importa enfatizar que, apesar da decisão final pertencer sempre ao doente, os médicos desempenham um papel fundamental na prevenção da condução sob influência destes medicamentos, através da prescrição médica e da informação, aconselhamento e apoio despendido aos doentes.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

BIBLIOGRAFIA

1. LONGO LP, JOHNSON B: Addiction: part I. Benzodiazepines – side effects, abuse risk and alternatives. *Am Fam Physician* 2000;61:2121-8
2. HOWLAND RD, MYCEK MJ, HARVEY RA, CHAMPE PC: Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology, 3rd edition. Lippincott William & Wilkins, Baltimore, USA 2006
3. CASCADE E, KALALI AH, KWENTUS JA, BHARMAL M: Trends in CNS prescribing following the economic slowdown. *Psychiatry* 2009;6(1):15-7
4. RAVERA S, HUMMEL SA, STOLK P, HEERDINK RE, BERG LJ, GIER JJ: The use of driving impairing medicines: a european survey. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;69:1139-47
5. FURTADO C, TEIXEIRA I: Utilização de benzodiazepinas em Portugal continental (1999-2003). *Acta Med Port* 2006;19(3):239-246
6. ANTÓNIO A, REMÍCIO E, VAZ AF, FONSECA A: Evolução do consumo de benzodiazepinas em Portugal de 1995 a 2001. *Observatório do Medicamento e dos Produtos de Saúde, Infarmed, Lisboa, 2002* [Online] <http://www.infarmed.pt/> [Acedido em: 20 de Janeiro de 2010]
7. VERSTER JC, VOLKERTS ER, VERBATEN MN: Effects of alprazolam on driving ability, memory functioning and psychomotor performance: a randomized, placebo-controlled study. *Neuropsychopharmacology* 2002;27(2):260-9
8. MCCABE SE: Correlates of nonmedical use of prescription benzodiazepine anxiolytics: results from a national survey of U.S. college students. *Drug Alcohol Depend* 2005;79(1):53-62
9. WALSH JM, DE GIER JJ, CHRISTOPHERSON AS, VERSTRAETE AG. Drugs and driving. *Traffic Inj Prev* 2004;5:241-253
10. BEHRENSDORFF I, STEENTOF A: Medicinal and illegal drugs among Danish car drivers. *Accid Anal Prevention* 2003;35:851-860
11. GJERDE H, NORMANN PT, PETTERSEN BS et al: Prevalence of alcohol and drugs among Norwegian motor vehicle drivers: a roadside survey. *Accid Anal Prevention* 2008;40(5):1765-72
12. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction: Annual report on the state of the drugs problem in Europe. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Lisboa 2009
13. JONES AW: Driving under the influence of drugs in Sweden with zero concentration limits in blood for controlled substances. *Traffic Inj Prev* 2005;6(4):317-322
14. DEL RÍO MC, GÓMEZ J, SANCHEZ M, ÁLVAREZ FJ: Alcohol, illicit drugs and medicinal drugs in fatally injured drivers in Spain between

- 1991 and 2000. *Forensic Sci Int* 2002;127:63-70
15. BARBONE F, MCMAHON AD, DAVEY PG, MORRIS AD, REID IC: Association of road-traffic accidents with benzodiazepine use. *Lancet* 1998;352:1331-6
16. GIBSON JE, HUBBARD RB, SMITH CJP, TATA LJ, BRITTON JR, FOGARTY AW: Use of self-controlled analytical techniques to assess the association between use of prescription medications and the risk of motor vehicle crashes. *Am J Epidemiol* 2009;169:761-8
17. RAPOPORT MJ, LANCTÔT KL, STREINER DL et al: Benzodiazepine use and driving: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2009;70(5):663-673
18. RAY WA, FOUGHT RL, DECKER MD: Psychoactive drugs and the risk of injurious motor vehicle crashes in elderly drivers. *Am J Epidemiol* 1992;136:873-883
19. THOMAS RE: Benzodiazepine use and motor vehicle accidents: systematic review of reported association. *Can Fam Physician* 1998;44:799-808
20. RAPOPORT MJ, BANIÑA MC: Impact of psychotropic medications on simulated driving: a critical review. *CNS Drugs* 2007;21(6):503-519
21. STANER L, ERTLÉ S, BOEIJINGA P et al: Next-day residual effects of hypnotics in DSM-IV primary insomnia: a driving simulator study with simultaneous electroencephalogram monitoring. *Psychopharmacology (Berl)* 2005;181(4):790-8
22. VERSTER JC, VELDHUIJZEN DS, PATAT A, OLIVIER B, VOLKERTS ER: Hypnotics and driving safety: meta-analyses of randomized controlled trials applying the on-the-road driving test. *Curr Drug Saf* 2006;1(1):63-71
23. LEUFKENS TR, VERMEEREN A, SMINK BE, VAN RUITENBEEK P, RAMAEKERS JG: Cognitive, psychomotor and actual driving performance in healthy volunteers after immediate and extended release formulations of alprazolam 1 mg. *Psychopharmacology (Berl)* 2007;191(4):951-9
24. BROOKHUIS KA, VOLKERTS ER, O'HANLON JF: Repeated dose effects of lorazepam and flurazepam upon driving performance. *Eur J Clin Pharmacol* 1990;39(1):83-87
25. IMS HEALTH: Top-line Industry Data. IMS Health Incorporated, 2010 [Online] <http://www.imshealth.com>. [Acedido em 20 de Janeiro de 2010]
26. Observatório do Medicamento e dos Produtos de Saúde: Evolução do consumo de antidepressivos em Portugal continental de 1995 a 2001: impacto das medidas reguladoras. [Online] <http://www.infarmed.pt/>. [Acedido em: 20 de Janeiro de 2010]
27. INFARMED: Estatística do Medicamento 2008. Infarmed, Lisboa, 2008. www.infarmed.pt [Acedido em 20 de Janeiro de 2010]
28. OJANIEMI KK, LINTONEN TP, IMPINEN AO, LILLSUNDE PM, OSTAMO AI: Trends in driving under the influence of drugs: a register-based study of DUID suspects during 1977-2007. *Accid Anal Prev* 2009;41:191-6
29. AHLM K, BJÖRNSTIG U, OSTRÖM M: Alcohol and drugs in fatally and non-fatally injured motor vehicle drivers in northern Sweden. *Accid Anal Prev* 2009;41(1):129-136
30. JONES AW, KUGELBERG FC, HOLMGREN A, AHLNER J: Five-year update on the occurrence of alcohol and other drugs in blood samples from drivers killed in road-traffic crashes in Sweden. *Forensic Sci Int* 2009;186(1-3):56-62
31. BRAMNESS JG, SKURTVEIT S, NEUTEL CI, MØRLAND J, ENGELAND A: Minor increase in risk of road traffic accidents after prescriptions of antidepressants: a study of population registry data in Norway. *J Clin Psychiatry* 2008;69(7):1099-1103
32. ROBBE HW, O'HANLON JF: Acute and subchronic effects of paroxetine 20 and 40 mg on actual driving, psychomotor performance and subjective assessments in healthy volunteers. *Eur Neuropsychopharmacol* 1995;5(1):35-42
33. BRUNNAUER A, LAUX G, GEIGER E, SOYKA M, MÖLLER HJ: Antidepressants and driving ability: results from a clinical study. *J Clin Psychiatry* 2006;67(11):1776-81
34. IWAMOTO K, TAKAHASHI M, NAKAMURA Y et al: The effects of acute treatment with paroxetine, amitriptyline, and placebo on driving performance and cognitive function in healthy Japanese subjects: a double-blind crossover trial. *Hum Psychopharmacol* 2008;23(5):399-407
35. RAMAEKERS JG: Antidepressants and driver impairment: empirical evidence from a standard on-the-road test. *J Clin Psychiatry* 2003;64(1):20-9
36. GUILLEME E, LEPINE JP: Does addiction to antidepressants exist? About a case of one addiction to tianeptine. *Encephale* 2003;29(5):456-9
37. VERSTER JC, METS MA: Psychoactive medication and traffic safety. *Int J Env Res Pub Health* 2009;6(3):1041-54
38. MARIA V, PIMPÃO MV, CARVALHO ML: Caracterização do consumo de benzodiazepinas em cuidados de saúde primários. *Rev Port Clín Geral* 1994;11:99-114
39. DUBOIS S, BÉDARD M, WEAVER B: The impact of benzodiazepines on safe driving. *Traffic Inj Prev* 2008;9:404-413
40. BRUNNAUER A, LAUX G, DAVID I, FRIC M, HERMISSON I, MÖLLER HJ: The impact of reboxetine and mirtazapine on driving simulator performance and psychomotor function in depressed patients. *J Clin Psychiatry* 2008;69(12):1880-6

